

# Imunosupresivno liječenje ciklosporinom u transplantaciji bubrega

---

**Frančišković, Vinko; Matić-Glažar, Đurđa; Vukas, Duje; Vujaklija-Stipanović, Ksenija; Čohar, Franjo; Orlić, Petar; Đorđević, Miladin**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 1986, 108, 267 - 269**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:916149>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## IMUNOSUPRESIVNO LIJEČENJE CIKLOSPORINOM U TRANSPLANTACIJI BUBREGA\*

### IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH CYCLOSPORINE IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

VINKO FRANČIŠKOVIĆ,<sup>1</sup> ĐURĐA MATIĆ-GLAZAR,<sup>2</sup> DUJE VUKAS,<sup>3</sup>  
KSENIJA VUJAKLIJA-STIPANOVIĆ,<sup>4</sup> FRANJO ČOHAR,<sup>5</sup> PETAR ORLIĆ,<sup>6</sup> MILADIN ĐORĐEVIĆ<sup>7</sup>

Stručni članak

**Deskriptori:** Bubrež; Imunosupresija; Ciklosporini

**Sažetak.** Uvođenje ciklosporina u transplantaciju bubrež je faktor koji je posljednjih godina najviše pridonio poboljšanju primjene te terapijske metode u liječenju terminalne kronične renalne insuficijencije. Autori prikazuju svoja klinička zapažanja u primjeni tog imunosupresora u tri osobe nosioca renalnog transplantata. Dosadašnji klinički tok promatranih bolesnika zadovoljava i potvrđuje pozitivna svojstva ciklosporina, koja se u literaturi ističu pred dosadašnjim imunosupresivnim sredstvima ili njihovim kombinacijama.

Professional papers

**Descriptors:** Kidney; Immunosuppression; Cyclosporins

**Summary.** The introduction of Cyclosporine into the clinical treatment of kidney transplant recipients has, in recent years, contributed most to the improvement of the outcome of this surgical method for the treatment of terminal renal failure. Presentation is made of some clinical observations in three renal graft recipients who were administered this immunosuppressive drug. The posttransplant clinical course is satisfactory, confirming the positive effects of Cyclosporine and its advantages over the conventional methods of immunosuppression, as has been stressed in the literature.

Očekivanja da se pronađu nove metode ili sredstva koja bi dalje poboljšavala rezultate transplantacijskih zahvata ostvaruju se danas velikim dijelom zahvaljujući primjeni ciklosporina (Sandimmune, Sandoz — Basel).

To novo imunosupresivno sredstvo pronađeno je 1972. godine, a njegovo djelovanje u transplantaciji opisano je 1976. godine.<sup>1</sup> U kliničkoj transplantaciji primijenjen je već sljedeće godine, a objavljeni rezultati<sup>2</sup> dobiveni s tim liposolubilnim cikličnim undekapeptidom molekularne težine 1202 daltona upućivali su na njegove prednosti pred nespecifičnom, konvencionalnom imunosupresivnom terapijom. Specifično djelovanje na humoralni i celularni imunitet vodilo je smanjivanju ili čak eliminiranju potrebe za kortikosteroidima, manjoj učestalosti infekcija te boljem preživljavanju primalaca transplantata i samog presađenog organa. Ti su rezultati ohrabivali njegovu daljnju primjenu unatoč relativno rano uočenoj nefrotoksičnosti, hepatotoksičnosti i drugim neželjenim efektima (hirsutizam, gingivalna hiperplazija, arterijska hipertenzija i drugo).

Zbog prvotno ograničenih količina lijeka, koje je proizvođač direktno distribuirao određenim transplantacijskim centrima<sup>3,4</sup> u našoj smo ga Klinici počeli upotrebljavati godine 1982. Na temelju praćenja tih bolesnika, literature te iskustava stečenih aktivnim kliničkim radom članova našeg tima u transplantacijskim centrima u Leuvenu (Belgija) i Londonu (Ontario, Kanada) iznosimo svoja klinička zapažanja.

Ona se nadovezuju na prethodna saznanja da se bolji uspjesi postižu, uz ostalo, i preoperativnim davanjem transfuzija krvi primaocu transplantata.<sup>5,6</sup>

Primjenom svakog novog saznanja u kliničkoj transplantaciji bubrež koje vodi dosezanju boljih rezultata ostvarujemo i svoj krajnji cilj. To je pos-

tizanje zadovoljavajuće rehabilitacije i kvalitete života primalaca bubrežnog transplantata. Da dosezanju tog cilja vodi i primjena ciklosporina, pokazuju i detaljnije opisani bolesnici, koje smo izdvojili iz skupine od ukupno 253 primaoca, kojima je do danas učinjena transplantacija bubrež od živog krvno srodno ili umrlog nesrodnog davaoca.

#### Prikaz bolesnika

1. Bolesnik M. V. (1964) liječen je u više kliničkih ustanova od svoje četvrte godine života zbog kongenitalne malformacije urinarnog trakta. U njega se radilo o megavezici, obostranom megaurteru s masivnim vezikoureteralnim refluksom i hidronefrozom. U

<sup>1</sup> Vinko Frančišković, doktor sveukupne medicine, specijalist kirurg, redovni profesor kirurgije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta »Vladimir Bakarić« u Rijeci, predstojnik Kirurške klinike, akademik

<sup>2</sup> Đurđa Matić-Glažar, doktor sveukupne medicine, specijalist radne medicine, doktor medicinskih znanosti, asistent zdravstvene ekologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta »Vladimir Bakarić« u Rijeci, odjelni liječnik Centra za dijalizu i transplantaciju Kirurške klinike, Bolnički centar Rijeka

<sup>3</sup> Duje Vukas, doktor sveukupne medicine, specijalist kirurg, odjelni liječnik Kirurške klinike, Bolnički centar Rijeka

<sup>4</sup> Ksenija Vujaklija-Stipković, doktor sveukupne medicine, specijalist transfuziolog, primarius, šef Odjela za transfuziju i tipizaciju tkiva, Bolnički centar, Rijeka

<sup>5</sup> Franjo Čohar, doktor sveukupne medicine, specijalist interne medicine, doktor medicinskih znanosti, docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta »Vladimir Bakarić« u Rijeci, odjelni liječnik Interne klinike, Bolnički centar Rijeka

<sup>6</sup> Petar Orlić, doktor sveukupne medicine, specijalist kirurg, doktor medicinskih znanosti, odjelni liječnik Kirurške klinike, Bolnički centar Rijeka

<sup>7</sup> Miladin Đorđević, doktor sveukupne medicine, specijalizant iz kirurgije, odjelni liječnik u Centru za dijalizu i transplantaciju Kirurške klinike, Bolnički centar Rijeka.

<sup>8</sup> Ovaj je rad dijelom sufinanciran sredstvima SIZ-a za znanost (SIZ V) SRH

Primljeno 22. kolovoza 1984. prihvaćeno 9. rujna 1985.

više je navrata bio podvrgnut operativnom liječenju, i to najprije plastici vrata mokraćnog mjehura, a nakon toga i zahvatima ureteroneocistostomije. Zbog razvoja afunkcije i pionefrosa uklonjen mu je lijevi bubreg i ureter. Tokom godina postepeno se razvijala renalna insuficijencija, zbog koje je u veljači 1981. započeto liječenje redovitim dijalizama. Ono je bilo praćeno brojnim poteškoćama u kreiranju pristupa krvotoku za provođenje redovitih hemodijaliza, tako da su gotovo bila iscrpljena sva tipična mjesta pristupa krvotoku. Tek se implantacijom arteriovenske PTFE (politetrafluoroetilen — W. L. Gore) proteze postiglo trajnije rješenje tog problema. Postojale su indikacije za što raniju transplantaciju bubrega zbog tih teškoća i dobi bolesnika. Pregledima bolesnikovih roditelja ocijenilo se da zbog popratnih bolesti nisu pogodni da budu davaoci bubrega. U bolesnika se stoga obavljaju pripreme za transplantaciju s leša, u našem centru a potom i u transplantacijskom centru Grosshadern Klinik u Münchenu, SR Njemačka, gdje je zahvat i izveden 13. 6. 1982. Kadaverični transplantat je dobiven s trinaestogodišnjeg davaoca umrlog od posljedica kranio cerebralne traume. Između davaoca i primaoca postoje dvije kompatibilnosti u A i B lokusu HLA sustava, i jedna u DR lokusu. Hladna ishemija trajala je 36 sati. Transplantat je odmah počeo funkcionirati s umjerenom povišenim vrijednostima kreatinina, koje su se nešto smanjile od desetog postoperativnog dana, ali se nikad nisu normalizirale. Petog postoperativnog dana registrirana je lakša kriza odbacivanja, koja je suzbijena s tri pulsne doze metilprednizolona. Imunosupresivna terapija ciklosporinom započeta je neposredno prije transplantacije, i to u dnevnoj dozi od 17 mg na kg tjelesne težine, a ta je doza postepeno snižavana do one od 7 mg na kg dnevno do kraja četvrtog postoperativnog mjeseca. U početku su uz ciklosporin bili ordinirani i kortikosteroidi u dozi od 16 mg prednizolona na dan, ali se od njih odustalo zbog izrazito jake sklonosti pacijenta kušingoidnim promjenama, te bolesnik već gotovo dvije godine prima ciklosporin kao jedini imunosupresivni lijek. Renalna se funkcija u globalu ne pogoršava tijekom cijelog postoperativnog toka. U dva je navrata primijećeno umjerenom nefrotoksično djelovanje ciklosporina, koje je regresiralo nakon privremenog smanjivanja njegove doze. Na prijelaz na standardnu imunosupresiju azatioprinom i kortikosteroidima nismo pomišljali zbog spomenutih kušingoidnih promjena.

2. Kod bolesnika Z. P. (1940) osnovna bolest je kronični glomerulonefritis. Liječenje hemodijalizom bilo je započeto u rujnu 1979. Dva mjeseca nakon toga izvršena je transplantacija očeva bubrega (12. 11. 1979), i to uz standardnu imunosupresiju azatioprinom i kortikosteroidima. U postoperativnom toku u primaoca je bilo došlo do nekoliko uzastopnih kriza odbacivanja, na koje se nadovezuje kronično odbacivanje koje postepeno vodi u insuficijenciju transplantata. U bolesnika su se razvila polispecifična antitijela HLA. Planira se ponovna transplantacija, i to s leša. Ona je izvedena u bolnici Saint Raphael, Leuven — Belgija 10. 10. 1983. nakon kraćeg razdoblja ponovnog liječenja hemodijalizom. Transplantat je dobiven s davaoca umrlog od posljedica kranio trauma, i odmah nakon transplantacije preuzeo je funkciju. Između davaoca i primaoca postoje dvije kompatibilnosti u A i B lokusu HLA sustava kao i jedna u DR lokusu. Prijašnji transplantat a ni bolesnikovi vlastiti bubregi nisu odstranjeni. Prvi postoperativni dan morala se izvesti revizija operativne rane zbog urinarne fistule. To je uzrok kasnije infekcije rane i razvoja incizionalne hernije, koju za sada nije potrebno operativno liječiti. Imunosupresija ciklosporinom započeta je nekoliko sati prije transplantacije, i to dozom od 17,5 mg na kg tjelesne težine. Daljnje dnevne doze su određivane prema nivou ciklosporina u serumu (poželjne vrijednosti od 100 do 200 ng/ml), prema pre-

poruci centra u Leuvenu, gdje se obavljaju i sve daljnje kontrole lijeka u serumu. Taj se nivo mogao postići već u trećem tjednu nakon transplantacije dozom od samo 5 mg ciklosporina na kg na dan. Ova se doza uz minimalno sniženje zadržava tokom osam mjeseci nakon transplantacije. Uz ciklosporin u cijelom postoperativnom toku bolesnik prima i kortikosteroide, i to u dnevnoj dozi od 20 mg prednizolona do šestog mjeseca a nakon toga 15 mg. Osam mjeseci nakon transplantacije bila je primijećena blaga prolazna nefrotoksičnost zbog koje je i doza ciklosporina snižena. Tok i laboratorijske vrijednosti su u granicama normalne, nema znakova nuspojava lijeka. Zasad nije imao krize odbacivanja transplantata.

3. Bolesnik T. V. (1949) kao dijete je bio operiran zbog litijaze uretera i mokraćnog mjehura. U našu kliniku premješten je iz drugog centra s dijagnozom kroničnog glomerulonefritisa. Na hemodijalizi se nalazi od lipnja 1983. Pregledima nije utvrđena urinarna infekcija ni vezikoureteralni refluks. Rezidualna diureza iznosi jednu litru. U bolesnika se planira transplantacija sa živog davaoca — bolesnikova oca, koja je privremeno bila odgađana zbog hepatitisa primaoca i izvedena je 14. 6. 1984. U HLA sustavu između primaoca i davaoca postoji poluidentičnost. Relativni odgovor (RO) u testu miješane limfocitne kulture (MLC) iznosi 57,9. Imunosupresivna terapija ciklosporinom započeta je dan prije transplantacije u dozi od 17 mg na kg na dan. Peti postoperativni dan u bolesnika je nastupila rana kriza odbacivanja koja je suzbijena s četiri pulsne doze metilprednizolona. Reverzija krize nije bila brza, te se uz supresiju uvodi i prednizon u dozi od 25 mg na dan. Zbog znakova koji su upućivali na toksičnost ciklosporina (pogoršanje jetrene funkcije, pojačanje tjelesne dlakavosti i tremor), kao i znakova koji upućuju na nefrotoksičnost doza ciklosporina smanjivana je brže negoli je bilo planirano, i mjesec dana nakon transplantacije već je iznosila 8 mg na kg. Uz to je nastavljena i steroidna terapija. Funkcija transplantata zadovoljava. Znakovi toksičnosti su regresirali.

### Rasprava

Komplementarnim liječenjem dijalizom i transplantacijom bubrega od živog krvno srodnog ili umrlog nesrodnog davaoca postižu se zadovoljavajući rezultati u rehabilitaciji osoba s terminalnom kroničnom renalnom insuficijencijom.<sup>8,9,10</sup> Tome cilju pridonosi razumljivo i svaki napredak u imunosupresivnom liječenju, a ovaj put on je postignut uvođenjem ciklosporina. Taj ciklički polipeptid, koji je najprije izoliran kao antifungalni agens<sup>3</sup> izaziva depresiju celularnog i humoralnog imuniteta, ali bez depresije koštane srži. On je imunosupresivno sredstvo koje djeluje na T-limfocite.<sup>11,13</sup> Odlikuje se selektivnim djelovanjem na produkciju limfokina koju ometa u helperskim T-limfocitima i tako onemogućuje pojavu citoksičnih T-limfocita. Čini se da su supresorski T-limfociti manje osjetljivi na ciklosporin, pa i ta činjenica može pridonositi njegovu boljem imunosupresivnom djelovanju.<sup>12</sup> Učinak mu je reverzibilan. Njegova svojstva pokazala su se poželjnim ne samo u transplantaciji bubrega već i drugih organa kao što su jetra,<sup>14</sup> srce,<sup>15</sup> srce i pluća,<sup>16</sup> koštana srž<sup>17</sup> i gušterača.<sup>14</sup> Započeta je i njegova primjena u autoimunih bolesti.<sup>3</sup> Većina dosadašnjih ispitivanja je pokazala da je preživljavanje transplantata značajno bolje uz primjenu ciklosporina negoli uz standardnu imunosupresiju azatioprinom i kortikosteroidima ili dosad uobičajenim drugim kombinacijama imunosupresivnih sredstava.<sup>18,19,20,21</sup> Ciklosporin se primjenjuje peroralno osim u izuzetnim situacijama.<sup>22</sup> Početna dnevna doza koju navode svi autori iznosi blizu 20 mg na kg tjelesne težine.

Sve se više autora zalaže za daljnje određivanje doza na temelju ispitivanja nivoa ciklosporina u primaočevoj krvi, plazmi ili serumu jednom od uvedenih

metoda, pretežno radioimunoesejem.<sup>23</sup> Većina od njih podešava doze tako da nivo u plazmi ne bude niži od 100 ng/ml, dok se najčešće gornja granica stavlja na vrijednosti između 220 i 400 ng/ml. Takvim se postupkom individualiziranja terapije nastoji postići dovoljna supresija ali i izbjeći toksičnost. Kasnije u postoperativnom toku dnevna se doza, ovisno o nivou i o kliničkom stanju nerijetko snižava i na 2 pa i niže mg/kg tjelesne težine.

Iako je evropski izvještaj iz 1982. g.<sup>19</sup> kao i neki drugi<sup>24</sup> govorio o primjeni ciklosporina kao jedinog imunosupresora nakon renalne transplantacije, ipak većina centara uz njega primjenjuje i kortikosteroide.<sup>4,11</sup> Taj smo protokol i mi prihvatili. Doze steroida mnogo su niže negoli one primijenjene u kombinaciji s azatioprinom. One obično iznose manje od 1 mg na kg tjelesne težine primaoca, izraženih u vrijednosti prednizona. Te se doze kasnije još snižavaju. Krize odbacivanja tretiraju se s nekoliko visokih doza metilprednizolona tijekom tri do sedam dana, ovisno o rezultatima terapije.

O nuspojavama terapije ciklosporinom u literaturi je izvještavano već relativno rano. Godine 1981. objavljen je širi izvještaj o njegovoj nefrotoksičnosti,<sup>25</sup> koja se povezuje s primijenjenom dnevnom dozom i postignutim nivoom u serumu. Diferencijalna dijagnoza te nefrotoksičnosti i odbacivanja transplantata u pravilu nije jednostavna.<sup>26</sup> Primijećeno je da je nefrotoksično djelovanje ciklosporina jače izraženo u onih transplantata u kojih je ishemična trauma bila jača i dulja za vrijeme transplantacijskih postupaka.<sup>4</sup> Hepatotoksičnost, hirzutizam, gingivalna hiperplazija a napose rano primijećeno javljanje limfoma u ljudi liječenih ciklosporinom opisani su već u ranim prikazima.<sup>3,4,27</sup> Čini se da su svi oni ovisni o dozama. Posebno je zanimljiva činjenica da je prikazana

i reverzibilnost limfoma.<sup>28</sup> S druge strane, u ljudi u kojih se primjenjuje ciklosporin nema supresije koštane srži, pa je čini se, i pojavljivanje teških infekcija rjeđe.<sup>4</sup> To izaziva nadu da će se daljnjim ispitivanjima primjene ciklosporina postići još bolji rezultati negoli dosada.

S obzirom na svoja početna iskustva s kliničkom primjenom ciklosporina, uočili smo da su krize odbacivanja, ako nastupe, obično blage, a nijedan od promatranih primalaca transplantata nije imao više od jedne krize. Sva tri opservirana transplantata su funkcionalna. Nuspojave, iako reverzibilne, mogle su biti gotovo potpuno izbjegnute kod primaoca kojemu je ciklosporin administriran u skladu s ispitivanim nivoom lijeka u serumu, pa smatramo da je ta pretraga radi pravilne primjene ciklosporina vrlo važna.

Na temelju dosadašnjih saznanja i iskustva transplantacijskih centara, kao i s obzirom na vlastita početna iskustva s kliničkom primjenom ciklosporina u renalnoj transplantaciji, priklanjamo se mišljenjima autora koji smatraju da je ciklosporin imunosupresor koji otvara nove perspektive u transplantacijskoj medicini.

*Napomena.* U vremenu od predaje ovog rada za tisak do izvršene i prihvaćene recenzije nastavili smo s kliničkom primjenom ciklosporina u još petnaest primalaca bubrežnog transplantata. Sve su te transplantacije bubrega učinjene u našem centru, i to u razdoblju od 14. 6. 1984. do 1. 5. 1985. bubrežima dobivenim od sedam živih, krvno srodnih i osam nesrodnih kadaveričnih davalaca. U tom je periodu ciklosporin postao komercijalno dostupan u dvadeset zemalja svijeta, među kojima je i naša, zajedno s mogućnostima određivanja njegova nivoa u krvi primalaca transplantata.

#### LITERATURA

- Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976;31:631.
- Calne RY, White DJG, Thiru S, Ewans DB, McMaster P, Dunn DC. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaveric donors. *Lancet* 1978;2:1323.
- White DJG. Cyclosporin A, Clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1982;24:322.
- The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J. Med* 1983;309:809.
- Opelz G., Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transpl Proc* 1973;5:253.
- Vujaklija-Stipanović K, Matić-Glažar Đ. Influence of blood transfusion on living-related kidney allograft survival in man. *Period Biol.* 1979;81:435.
- Najaruan JS. Izlaganje na II. internacionalnom simpoziju o imunološkom monitoringu osoba s transplantatom, Noordwijkerhout-Nederland, 18—19. rujna 1980.
- Catto GRD, Macleod AM. Renal transplantation. U: Jones NJ, Peters DK ur. Recent advances in renal medicine. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1982;55.
- Zec J, Frančišković V. Stanje liječenja redovitim dijalizom i transplantacijom bubrega u Jugoslaviji. *Liječ Vjesn* 1983;105:277—82.
- Matić-Glažar Đ. Procjena radne sposobnosti osoba s transplantiranim bubregom. Rijeka: Medicinski fakultet, 1983. Disertacija.
- Flechner SM. Cyclosporine: A new and promising immunosuppressive agent. U: Nowick AC. ur. Renal transplantation. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Tokyo: W. B. Saunders Co, 1983;263.
- Morris PJ. Mechanisms of rejections and targets of main immunosuppressive agents. U: Touraine JL, Traeger J, Betuel H, Brochier J, Dubernard JM, Revillard JP, Train R. ur. Transplantation and clinical immunology, Vol. XV, Amsterdam, Oxford-Princeton: Excerpta medica, 1983;68.
- Kahan BD. Cyclosporin A: A new advance in transplantation. *Texas Heart Inst J* 1982;9:253.
- Calne RY, Rolles K, White DJG. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 1979;2:1033.
- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW. Cyclosporin A in cadaveric allografting: a preliminary experience. *Transpl Proc* 1983;15:1247.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA. Heart-lung transplantation successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557.
- Powels RL, Clink HM, Spencer D. Cyclosporin A to prevent graft versus host disease in man after allogenic bone marrow transplantation. *Lancet* 1980;1:327.
- Laupacis A., Keown P. A., Klatn R. A., Stiller C. R.: Cyclosporin: A review of basic and clinical development. *Can Med Ass J* 1982;126:1041.
- Anonimno. Cyclosporin A as a sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. Preliminary results of European multicentre trial. *Lancet* 1982;2:57.
- Keown PA, Stiller CR. Cyclosporine: A critical review. *Renal Fam* 1983;16:1.
- Wonigeit K. Izlaganje u University Hospital, London-Ontario, Canada, april 1984.
- Wall WJ., Keown PA, Stiller CR, McKenzie N, Devinini R, Stawewski M, McMichael N, Howson W, Morehead N, Hollomby D. Efficacy and safety of low dose continuous intravenous Cyclosporine. U tisku.
- White DJG, McNaughton, Calne RY, Is the monitoring of Cyclosporin-A serum levels of clinical value. *Transpl. Proc* 1983; 15:454.
- Merion RM, White DJ, Thiru S, Ewans DB, Calne RY. Cyclosporine: Five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984;310:148.
- Klöntmalm GBG, Iwatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of Cyclosporin A in liver and kidney transplant recipients. *Lancet* 1981;1:470.
- Keown PA, Hollomby D. Usmeno saopćenje.
- Thiru S, Calne RY, Nagington J. Lymphoma in renal allograft patients treated with Cyclosporin A as one of the immunosuppressive agents. *Transpl Proc* 1981;13:359.
- Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under Cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 1984;1:583.